

112382-1a  
8



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

MELANOSIS COLI. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN LA  
UNIDAD DE COLOPROCTOLOGIA DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MEXICO.

T E S I S

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORIENTADO Y CENTRALIZADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

COLOPROCTOLOGO

P R E S E N T A :

DR. ANTONIO RAMIRO MARTINEZ MARTINEZ



DIRECCION DE ENSEÑANZA

ASESOR Y DIRECTOR: DR. LUIS CHARUA GUINDIC

MEXICO, D. F.

AGOSTO DEL 2003.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1

**MELANOSIS COLI. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN EL  
SERVICIO DE COLOPROCTOLOGÍA DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MEXICO.**

**DR. LUIS CHARÚA GUINDIC.**

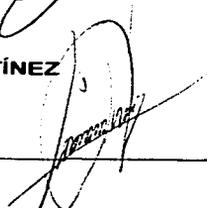
Jefe de la Unidad de Coloproctología.  
Profesor Adjunto del Curso en  
Especialización en Coloproctología.  
Asesor y Director de la Tesis.  
Tel.: 55 45 18 63.  
BIP. 56 29 98 00 Clave 4331.



---

**DR. ANTONIO RAMIRO MARTÍNEZ MARTÍNEZ**

Médico Residente de 2º año del Curso de  
Especialización en Coloproctología.  
antonioamartinez@att.net.mx  
Tel.: 59 99 61 33 Ext. 1045



---

**DR. OCTAVIO AVENDAÑO ESPINOSA.**

Consultor Técnico de la Unidad de Coloproctología.  
Profesor Titular del Curso de  
Especialización en Coloproctología.  
Tel.: 59 99 61 33 Ext. 1045



---

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



DO

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Antonio Ramos Martínez  
Martínez

FECHA: 07 Oct 2003

FIRMA: [Signature]

**“Es bueno enseñar a veces a los felices de este mundo, aunque sólo fuera para humillar un instante su orgullo, que existen felicidades superiores a las suyas, más vastas y más delicadas.”**

Charles Baudelaire.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## I. AGRADECIMIENTOS:

Para Angélica, mi madre, el motor inmóvil de mi universo.

A mi padre Silvano, por apoyarme en todo momento.

A mi hermano Luis E. por estar siempre a mi lado.

A mi compañera de viaje y luz que ilumina mi destino, Alejandrina, por su amor y comprensión.

A mis hijas Angélica Michiru y Paola Midori, mis pequeñas princesas.

A Rodriguito.

A mi tío Raúl.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A mi maestro Dr. Luis Charúa Guindic por sus enseñanzas y colaboración en el presente trabajo.

A mi maestro Dr. Octavio Avendaño Espinosa, por su valiosa experiencia que siempre nos ha transmitido.

A mis maestras:

Dra. Teresita Navarrete C.

Dra. Rosa Martha Osorio.

Por todos los conocimientos y experiencias transmitidas, así como por la confianza que depositaron en mi persona.

A mis compañeros y amigos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**II. INDICE:**

I. AGRADECIMIENTOS: .....	3
II INDICE.....	5
III RESUMEN.....	7
IV ANTECEDENTES.....	9
V. OBJETIVO GENERAL:.....	17
VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS: .....	18
VII. DISEÑO Y DURACION: .....	19
VIII. ANALISIS ESTADÍSTICO: .....	20
IX. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD: .....	21
X. RELEVANCIAS: .....	22
XI. RECURSOS: .....	23
XII. EXPECTATIVAS:.....	24
XIII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	25
XIV. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	26
XV. VARIABLES:.....	27
XVI. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	29
XVII. RESULTADOS.....	30
XVIII. DISCUSIÓN.....	32

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

XIX. CONCLUSIONES.....35

XX. ANEXO.....36

XXI. GRÁFICOS Y TABLAS.....37

XXII. BIBLIOGRAFIA.....46

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### III. RESUMEN.

**ANTECEDENTES:** La melanosis coli es una enfermedad poco frecuente con una incidencia de 0.82 a 8% en estudios endoscópicos para explorar el recto y el colon; casi siempre está relacionada con la ingesta crónica de laxantes derivados del antraoide y se caracteriza por el acumulo de un pigmento en el interior de los macrófagos localizados en la lámina propia del colon.

**OBJETIVO:** Reportar la experiencia de la melanosis coli en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, en cuanto a su frecuencia y datos demográficos generales.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se revisaron 12,146 expedientes clínicos de pacientes que acudieron por primera vez a la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, O. D., de enero de 1998 a junio de 2003. Se incluyeron los pacientes a quién se les diagnosticó melanosis coli confirmado por el estudio histopatológico. Se capturaron las variables en hojas de recolección de datos en donde se incluyen las siguientes variables: edad, sexo, alteraciones en la defecación, ingesta de laxante, tipo de presentación y su localización.

**ANÁLISIS DE RESULTADOS:** Se utilizaron tabla de frecuencia y porcentaje de acuerdo a cada variable y gráficos para representar los resultados y se cruzaron las variables en los casos necesarios.

**RESULTADOS:** Se revisaron 12,146 expedientes clínicos de pacientes que acudieron por primera vez a la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, O. D., de enero de 1998 a junio de 2003; de ellos, en 8 pacientes se diagnosticó melanosis coli, que

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

representa el 0.06% de la consulta coloproctológica. Esta patología se observó con un franco predominio del sexo femenino en una relación de 7:1, con un rango de edad de 30 a 50 años y una media de 41.8 años. El estreñimiento se presentó en el 100% de los pacientes, 7 de los 8 pacientes ingerían todos los días laxante derivado de las antraquinonas. El motivo de consulta fue el estreñimiento crónico. El diagnóstico se sospechó por estudio endoscópico en 7 de los 8 pacientes y se confirmó histológicamente en los 8 pacientes. En relación al aspecto macroscópico, el más frecuente fue la lesión pigmentada y su localización fue en rectal en 87.5%.

**CONCLUSIONES:** Es una patología rara, de franco predominio del sexo femenino y en casi todos los pacientes se asoció con la ingesta de antraquinona para evitar el estreñimiento. Este estudio muestra datos similares a lo descrito por otros autores.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**IV. ANTECEDENTES.**

El colon es un órgano que tiene como principales funciones almacenar y absorber nutrientes, así como la formación, propulsión y finalmente la eliminación de la materia fecal. La digestión de carbohidratos y residuos proteicos son otras funciones de menor importancia que se han encontrado <sup>(1)</sup>. Las enfermedades que este órgano puede desarrollar son diversas, desde las que tienen como origen alguna alteración en el desarrollo embriológico, hasta las que tienen un origen inmunológico. Dentro de las enfermedades raras se encuentra la melanosis coli, a la que se le atribuye una incidencia en la población en general de 0.82% hasta del 8%<sup>(2,3)</sup>. La etiología de la melanosis coli no esta bien establecida, los estudios más recientes la asocian a la ingesta de laxantes que contienen derivados del antranoide, no obstante que sus mecanismos de acción no están del todo determinados.

En estudios realizados en bacterias y animales de laboratorio, se le ha asociado con la ingesta de laxantes derivados de la antraquinona, con capacidad de genotoxicidad y es por ésto que se considera como un factor de riesgo para el cáncer de colon. En fechas recientes se ha especulado la asociación de la melanosis coli y el cáncer de colon, rubro que no se ha descartado del todo.

El presente estudio pretende realizar un panorama de la melanosis coli en la Unidad Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México O. D., y determinar las características generales como frecuencia, enfermedades asociadas y si comparten similitudes demográficas con lo reportado en la literatura mundial.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Definición.**

El término melanosis se compone de dos raíces griegas, "melas" negro y "osis" condición, que en forma conjunta determinan una situación que denota pigmentación de un órgano en particular<sup>(4)</sup>. Sin embargo el término no debe confundir con la naturaleza de dicha pigmentación, ya que la melanina no cuenta con un respaldo sólido como parte de la etiología de dicha entidad.

Se define como melanosis coli a una pigmentación anormal de la mucosa del colon, que puede extenderse desde la válvula ileocecal hasta la línea anorrectal. Dicha pigmentación se encuentra determinada por el acumulo de un pigmento en el interior de los macrófagos, que comúnmente se encuentran en la lámina propia y en ganglios linfáticos regionales<sup>(4,5)</sup>. De forma reciente, ante la determinación de lipofuscina como el pigmento causal de dicha coloración, se han propuesto los nombres de lipofucinosi coli o pseudomelanosis coli<sup>(4,6)</sup>.

### **Antecedentes históricos:**

La pigmentación anormal de la mucosa del colon fue descrita por primera vez por Cruveilhier, en 1829<sup>(4,5,7)</sup>. Virchow, en 1857, utilizó por primera vez el término melanosis coli<sup>(4,5)</sup>. En 1933 Bockus estableció una relación entre la ingesta de laxantes, en particular las antraquinonas y melanosis coli<sup>(2)</sup>. Es hasta 1963 cuando Schrot realizó el primer estudio ultra estructural por medio de microscopía electrónica, estableciendo que el pigmento corresponde a residuos de la degradación de las mitocondrias<sup>(8)</sup>. Con estos antecedentes, en 1966, Ghadially determina por microscopía electrónica que el pigmento se trata de lipofuscina, constituyendo una base para nuevos estudios tanto de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

microscopia electrónica como microscopia de luz e histoquímica, en la mayoría de los casos, se corrobora la lipofuscina como pigmento, no así en otros, en donde los resultados no son concluyentes.

### **Incidencia.**

La incidencia de melanosis coli varía en las series reportadas y es debido a varios factores, entre los que se destaca el aspecto clínico, considerando que el acumulo de fagocitos en la lámina propia puede manifestarse o no como una lesión que se puede apreciar a simple vista, y en otras ocasiones sólo se puede determinar mediante microscopia de luz. Los reportes que toman el aspecto macroscópico de la lesión reportan cifras bajas, por ejemplo, Henning reporta una incidencia de 0.25 a 5.3%; un reporte de la clínica mayo establece una incidencia de 0.82% en 90,000 pacientes<sup>(3)</sup>; otras series reportan rangos de incidencia entre 1 y 8%<sup>(6)</sup>. Estas cifras se elevan de forma considerable al realizar estudios microscópicos. Kosela y colaboradores reportan en un estudio en cadáveres una incidencia de 59.5%. En ese estudio, otro factor importante que se consideró es la edad, ya que la incidencia se incrementó con una prevalencia de 30% entre los 20 a 54 años de edad y de un 71% en pacientes mayores de 75 años. En este estudio se reporta una incidencia mayor en el sexo femenino con una relación de 3:1 hasta 8:1 de acuerdo a los grupos etarios considerados<sup>(3)</sup>.

### **Localización.**

La melanosis coli puede afectar todo el colon y el recto desde el ciego hasta la línea anorrectal<sup>(4)</sup>. Badialy y colaboradores reportaron una frecuencia de 50% localizada en la mucosa del rectal en pacientes con estreñimiento<sup>(9)</sup>, aún

cuando en este estudio sólo se realizó la rectosigmoidoscopia como herramienta diagnóstica no identificando melanositis coli en otros segmentos. Kosella señaló que su localización es proximal y sólo el 6% es en otro segmento del colon <sup>(3)</sup>.

### **Aspecto macroscópico y microscópico.**

La melanositis coli puede manifestarse con un cambio en la pigmentación de la mucosa del colon y recto que puede variar desde un tono café claro hasta negro, un acercamiento a la lesión permite observar áreas de pigmentación separadas por tejido que adopta una forma reticular delgada, que no se encuentra pigmentada <sup>(4)</sup>. El grado de pigmentación se asocia al número de segmentos afectados, del tal forma que cuando su presentación es intersegmentaria y afecta al ciego la pigmentación es discreta <sup>(3)</sup>.

En el aspecto microscópico se describe que la células epiteliales no se encuentran afectadas, aún cuando se encuentran cuerpos residuales de membranas asociados a fragmentos de material picnótico basofílico, sugestivo de apoptosis <sup>(7)</sup>. La mucosa y submucosa se encuentran usualmente edematosas, se observan macrófagos con pigmento en su interior así como algunas células plasmáticas y mastocitos. Los macrófagos pueden ser localizados en la membrana basal y en ganglios linfáticos regionales <sup>(4)</sup>.

### **Etiología.**

La etiología no se ha podido determinar, sin embargo se han propuesto varias teorías; de ellas, se han descartado las que se relacionaban con la ingesta de metales pesados y el acumulo de pigmentos hematógenos. El estreñimiento se

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ha asociado de forma estadística, sin que se pueda establecer una relación etiológica precisa, puesto que los pacientes que cursan con estreñimiento se ven obligados al consumo de algún tipo de laxantes, ya sea de forma empírica o bajo prescripción médica. Al respecto, Müller observó una incidencia de 12 a 31% en pacientes con estreñimiento <sup>(8)</sup>, Badialli y colaboradores reportan una frecuencia de 58% en comparación con 73.4% en pacientes que consumen laxante, señalando que el estreñimiento no es un factor causal para el desarrollo de melanosis coli <sup>(9)</sup>. Actualmente el consumo de laxantes es el factor con el que más se asocia, tanto estadísticamente como en modelos etiológicos propuestos.

#### **Derivados de la antraquinona como precursor de melanosis coli.**

Los laxantes han sido utilizados desde tiempos remotos, el sen, por ejemplo, se utiliza desde el siglo IX y es introducido a la medicina por médicos árabes. Hoy en día se conocen dos plantas de sen genuinas: la *Cassia senna*, originaria de Egipto y la *Cassia angustifolia*, originaria de la india. Ambas tienen una composición química similar, sobre todo en sus derivados del antranoide, de los cuales se han aislado glucósidos cristalinos activos denominados senósidos <sup>(10)</sup>.

La química de los laxantes derivados del antranoide es compleja, se caracterizan por dos grupos hidroxilo y un esqueleto antranoide, que puede estar formado por de una antraquinona, una antrona o una diantrona, dependiendo del estado de oxidación del carbón 10, de tal forma que cuando se denominan laxantes derivados de la antraquinona sólo se refiere a un grupo, por lo que el término no es del todo correcto <sup>(11)</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La actividad fisiológica de los derivados del antranoide no se conoce con precisión, sin embargo se considera que son prodrogas que llegan al colon y son metabolizados por la actividad bacteriana produciendo metabolitos activos. Las antraquinonas son parcialmente convertidas a su forma reducida (antronas parciales), mientras que las diantronas inestables forman radicales antrona, seguidos por una completa reducción a antronas (completas). A continuación las antraquinonas son absorbidas en el intestino con mucha facilidad. Las antronas son moléculas reactivas que forman polímeros o se unen con gran afinidad a componentes inabsorbibles presentes en el contenido intestinal. De ahí que su absorción depende de su solubilidad <sup>(11)</sup>.

Una vez que los derivados del antranoide se encuentran en contacto con las células epiteliales, el mecanismo por el cual se lleva a cabo el aumento de la actividad peristáltica no se ha definido; dicha acción se ha asociado a un incremento de las prostaglandinas del tipo E, ya que aumentan dicho efecto, en tanto que los inhibidores de la actividad de la ciclo-oxigenasa, disminuyen parcialmente la actividad de los derivados del antranoide. Otro efecto asociado es que al igual que los derivados del antranoide, las prostaglandinas promueven a un aumento de la proliferación en la mucosa gástrica <sup>(12)</sup>, efecto observado en la mucosa del colon y base fisiopatológica de la formación de la melanosis coli.

Otras hipótesis que se le atribuye es la capacidad de actuar como radicales libres a los derivados del antranoide, afectando la síntesis de ADN mitocondrial, lo que conlleva como consecuencia un aumento de la apoptosis, y por lo tanto, un mayor recambio celular a nivel de la superficie epitelial. Se han reportado alteraciones en la síntesis y replicación de ADN bacteriano, atribuyéndose una actividad genotóxica y por tanto una capacidad para

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

generar neoplásias. Tikkanen y colaboradores realizan estudios en salmonela typhimurim, determinando la capacidad de mutagenicidad las antraquinonas asociado a aquellos componentes con 1-3 hidroxilos <sup>(13)</sup>. Una década más tarde, Westenford y colaboradores realizan estudios en células animales, determinando que de acuerdo a varios antecedentes, las cadenas hidroximetil laterales pueden ser importantes para los efectos genotóxicos, pero sólo después de la activación de otros grupos funcionales como grupos hidroxilo y fenoles. Sus resultados demuestran que los sistemas de células animales también son susceptibles de genotoxicidad de las hidroxiantraquinonas, más sin embargo establece que el daño no es debido a un factor iniciador sino promotor, lo que implica que para que se lleve a cabo la actividad genotóxica deben estar presentes otros factores iniciadores <sup>(14)</sup>. Heidemann y colaboradores señalan que la concentraciones a las cuales se utilizan los derivados del antranoides son inferiores a los señalados como carcinogénicos in Vitro, por lo que no existe evidencia de riesgo genotoxicidad en humanos <sup>(15)</sup>. Los estudios clínicos no demuestran una asociación sólida para neoplásias de colon y recto, la asociación estadística no es suficiente al carecer de bases fisiopatológicas sólidas, contemplándose una serie de factores que sesgan los resultados.

En relación a la etiología de la melanosis coli, la asociación de derivados del antranoides se ha determinado de forma experimental en modelos animales <sup>(6)</sup>. La fisiopatología que se sugiere, inicia con el aumento de la proliferación celular del epitelio de la mucosa colónica, a lo que se agrega el aumento de la apoptosis que implica una muerte celular acelerada. Los organelos dañados en esas células son secuestrados en autolisosomas iniciándose un proceso de digestión, dando como resultado cuerpos residuales que contienen residuos lipídicos oxidados y no digeridos conocidos como lipofuscina. Las células de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

la mucosa dañadas o muertas son fagocitadas por macrófagos, que migran a la mucosa, submucosa y ocasionalmente a ganglios linfáticos regionales <sup>(4)</sup>.

### **Cuadro clínico.**

La melanosis coli no es responsable de un cuadro clínico específico; actualmente se asocia al consumo crónico de laxantes derivados del antranoide y al estreñimiento crónico.

### **Diagnóstico.**

En la mayoría de los casos la melanosis coli se diagnóstica en forma incidental al encontrarse la lesión pigmentada en la mucosa del colon y recto al estar realizando una exploración endoscópica de rutina por otra causa. El diagnóstico se confirma por estudio histológico mediante microscopía de luz y de igual forma se pueden realizar varias pruebas histoquímicas, entre ellas, las que se aplican tinciones de hematoxilina y eosina, Pass positivo para lipofuscina, Fonatana-Masson para descartar melanina, y tinción de Pearls para descartar hemosiderina. En caso de no ser determinante, se podrá realizar microscopía electrónica en donde se encuentran definidos las características morfológicas de la lipofuscina lográndose diferenciar claramente de la melanina y de pigmentos hematógenos <sup>(4)</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**V. OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la frecuencia de la melanosis coli en los pacientes atendidos en la Unidad de Coloproctología del servicio de Gastroenterología del Hospital General de México O.D., de enero de 1998 a junio de 2003.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar el promedio de edad y el sexo más afectado.
2. Establecer la presentación más común: macroscópico vs microscópico.
3. Determinar su asociación con el uso de laxantes.
4. Determinar su asociación con el estreñimiento.
5. Determinar el motivo de consulta que permitió el diagnóstico de melanosis coli.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VII. DISEÑO Y DURACION:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, en los pacientes que se les diagnosticó melanosis coli en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, O. D., en el periodo comprendido de enero de 1998 a junio de 2003.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VIII. ANALISIS ESTADÍSTICO:

Los resultados se presentan en tablas de frecuencia y porcentaje de acuerdo a cada variable estudiada.

Se presentan gráficos mostrando los resultados más representativos del estudio y se cruzaron variables en los casos que fue necesario.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **IX. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:**

Estudio apegado a los acuerdos de Helsinki de 1964 y sus revisiones por varias asambleas. Por ser de tipo observacional y donde no se compromete la integridad física ni psicológica del paciente, no se requiere de hoja de consentimiento informado para la realización de éste protocolo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**X. RELEVANCIAS:**

Este estudio muestra la frecuencia de la melanosis coli en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, O. D., sus manifestaciones clínicas, enfermedades asociadas, complicaciones, manejo que se les dio y su respuesta al mismo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **XI. RECURSOS:**

En el estudio se revisaron los expedientes clínicos de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México O. D., de enero de 1989 a diciembre de 1999, con el asesoramiento de los Médicos de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, O. D. Los materiales y equipos utilizados fueron otorgados por el Hospital General de México, O. D.

Se usó computadora para archivar y procesar los datos con el programa Microsoft Word y Excel 2000.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **XII. EXPECTATIVAS:**

Al término de este estudio se publicará en alguna de las revistas científicas relacionada con la Coloproctología, además de ser presentado como trabajo de ingreso a la Sociedad Mexicana de Coloproctología A.C. en su "XXXIII Congreso Nacional y III Reunión Mesoamericana". Por último, como trabajo de tesis por el autor para obtener el Título en la Especialidad en Coloproctología.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **XIII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Todos los pacientes con diagnóstico de melanosis coli atendidos en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, O. D. y que contaran con estudio histológico de confirmación, no importando la patología agregada o motivo de consulta.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### **XIV. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Pacientes que no tienen el diagnóstico de melanosis coli, pacientes atendidos en otro Servicio u Hospital y pacientes que no contaran con estudio histológico confirmando el diagnóstico.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**XV. VARIABLES:**

Edad.

Sexo.

Estreñimiento.

Uso de laxantes derivados del antranoide.

Patología de consulta.

Presentación de la melanososis coli: Macroscópica, microscópica.

Localización de la melanososis coli.

Mecanismo de diagnóstico.

**Edad y sexo.**

El sexo se identificó como variable nominal en dos rubros: masculino y femenino. La edad se consideró como variable numérica, para ambas variables se estableció su frecuencia.

**Estreñimiento.**

Se determinó la presencia de estreñimiento mediante el interrogatorio directo considerando los criterios de Roma II.

**Utilización de laxantes derivados del antranoide.**

Se cuestionó de forma directa sobre el uso de laxantes derivados del antranoide, incluyendo: frángula, cáscara sagrada, senósidos, áloes. Se determinó como variable nominal: si o no.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Patología de consulta.**

Se estableció la enfermedad que motivo la consulta por la cual el paciente acudió a la unidad.

**Aspecto de la melanosis coli.**

Como se determinó previamente, ésta puede ser microscopia o microscópica. Se determine como variable nominal.

**Localización.**

Se estableció el sitio anatómico del colon o del recto que fue afectado, considerando sus divisiones anatómicas de ciego, colon ascendente, colon transversal, colon descendente, sigmoide y recto.

**Mecanismo de diagnóstico.**

Se determinó el equipo endoscópico que identificó la lesión como el anoscopio, el rectoscopio, la rectosigmoidoscopia y la colonoscopia. Además de toma de biopsia para su confirmación histológica.

**Análisis.**

Se utilizaron elementos de estadística descriptiva como medidas de tendencia central y dispersión.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **XVI. MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se revisaron 12,146 expedientes clínicos de pacientes que acudieron por primera vez a la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, O. D., de enero de 1998 a junio de 2003. Se incluyeron los pacientes a quién se les diagnosticó melanosis coli confirmado por el estudio histopatológico. Se captaron las variables en hojas de recolección de datos en donde se incluyen las siguientes variables: edad, sexo, alteraciones en la defecación, ingesta de laxante, tipo de presentación y su localización.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **XVII. RESULTADOS.**

Se revisaron 12,146 expedientes clínicos de pacientes que consultaron por primera vez en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, O. D., de enero de 1998 a junio de 2003. De ellos, en 8 pacientes se diagnosticó melanosis coli (Gráfica 1); 7 pacientes correspondieron al sexo femenino y sólo un paciente al sexo masculino (Tabla 1). El rango de edad fue de 30 a 50 años de edad con un promedio de 41.8 años (Gráfico 1).

El 100% de los pacientes cumplían los criterios de Roma II con respecto al estreñimiento crónico. (Tabla 2), con una promedio de evolución de 7.6 años (Gráfica 2).

En 6 de los 8 pacientes se identificó el uso de laxantes (tabla 3); de ellos, sólo en 2 pacientes utilizaban senósidos; 2 pacientes más ingerían "laxantes naturistas". En 2 pacientes no se determinó la naturaleza del laxante utilizado y los otros 2 pacientes negaron ingerir cualquier tipo de laxante (Gráfico 3).

El motivo de consulta fue el estreñimiento crónico en 4 pacientes (50%), la enfermedad hemorroidal en 3 pacientes (37.5%) y en 1 paciente fue por sangrado de tubo digestivo bajo (Gráfica 4).

El diagnóstico macroscópico fue altamente sugestivo durante la rectosigmoidoscopia rígida como parte de la exploración proctológica en 7 pacientes; en un paciente más se identificó la enfermedad como hallazgo en una toma de biopsia de mucosa colónica, obtenida por colonoscopia, en donde la mucosa del colon y recto no se observaba lesión macroscópica alguna. A los

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

8 pacientes se les realizaron toma de biopsias, que fueron procesadas en el Servicio de Patología del Hospital General de México. Para confirmar el diagnóstico se utilizó las tinciones de Pass para determinar la presencia de lipofuscina, la de Fontana Masson para descartar melanina y la tinción de Pearls para identificar hierro (Tabla 4).

En 7 pacientes (87.5%) se localizó la lesión macroscópica en el recto, sin embargo, por cuestiones logisticas, sólo en uno de ellos se realizó colonoscopia, demostrando una distribución multisegmentaria. En un paciente (12.5%) se observó un patrón de puntilleo hemorrágico, ajeno al aspecto macroscópico de la melanosis coli (Gráfica 5).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## XVIII. DISCUSIÓN.

La melanosis coli en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, es una enfermedad rara, con una incidencia de 0.08%, con un predominio en el sexo femenino de 87% y con una relación de 7:1 con respecto del sexo masculino. El estreñimiento se presentó en el 100% de los pacientes. En relación con la ingesta de laxantes, sólo se identificó en 75% de los casos, situación que fue lo que motivó a los pacientes a acudir a la consulta, seguido de la enfermedad hemorroidal. La localización más frecuente fue el recto, lo que permitió realizar el diagnóstico de una manera más fácil.

Las cifras que se obtuvieron en este estudio concuerdan a lo reportado en otros estudios. Se podría cuestionar acerca de la asociación con el estreñimiento, a este respecto debemos de tomar en cuenta que de acuerdo a los organismos de salud de los Estados Unidos, alrededor del 20% de población sufre de estreñimiento crónico<sup>(16)</sup>. La mayoría son mujeres y es más frecuente en pacientes de edad avanzada, quienes sufren de otras patologías, como la disfunción del piso pélvico y trastornos uroginecológicos<sup>(17)</sup>. En Estados Unidos se gastan al año más de 800 millones de dólares en el consumo de laxantes y se calculan cerca de 2.5 millones de visitas al médico por causa de estreñimiento crónico<sup>(18)</sup>, sin embargo, la asociación entre estreñimiento crónico y melanosis coli se reporta en un rango de 12 a 31%<sup>(3)</sup>. Badiali y colaboradores señalan que es necesario establecer un estudio con pacientes con estreñimiento crónico que no ingieran laxante para determinar una relación más sólida sin sesgos<sup>(9)</sup>, ya que el factor estreñimiento implica otros factores como la ingesta de alimentos sin residuos, bajo consumo de alimentos con vitamina c y otros antioxidantes, así como la alta ingesta de

grasas, elementos que de igual forma se asocian con el cáncer de colon <sup>(18)</sup>.

Como podemos observar en nuestro estudio, se determinó el promedio de tiempo de evolución del estreñimiento, que fue de 7.6 años, tiempo suficiente que motivó a la utilización de un laxante.

De igual forma estos datos numéricos nos invitan a reflexionar acerca de las discrepancias en cuanto a los reportes de incidencia sobre melanosis coli, aún cuando en la mayoría sólo se considere el aspecto macroscópico de la lesión, que se podría considerar como un sesgo que puede alterar estas cifras.

En esta serie no se encontró ninguna asociación con respecto al cáncer de colon o de recto. La asociación encontrada es limitada. Nusko y colaboradores establecieron una relación estadísticamente significativa entre la presencia de adenomas colorrectales y el uso de laxante, con un riesgo relativo de 1.72, que se eleva a 2.19 con la presencia de melanosis coli <sup>(19)</sup>. Sin embargo hay que señalar que las lesiones adenomatosas carecen de fagocitos y por lo tanto no se pigmentan, lo que da como resultado que dichas lesiones se identifiquen con mayor facilidad, por lo tanto es cuestionable si ese riesgo de 2.19 es debido a esta condición o es inherente a su capacidad de genotoxicidad. Nusko y colaboradores en una publicación más reciente, corroboran la asociación entre el uso de laxantes del tipo antranoide y la melanosis coli, microscópica y macroscópica ( $p < 0.01$ ), no demostrándose ninguna relación significativa entre la presencia de adenomas, cáncer colorectal con la ingesta de laxante o con melanosis coli <sup>(20)</sup>.

Con respecto a la farmacocinética de los derivados del antranoide aún no se determina su mecanismo de acción, sin embargo como se comentó en la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

introducción existe la capacidad de absorción aún cuando no se han determinado los efectos sistémicos, a este respecto se ha reportado el caso de un paciente con melanosis coli, con antecedente de psoriasis, sin estreñimiento ni ingesta de laxantes, quien desarrolló melanosis coli. Este paciente se aplicaba antralina tópica para el control de la psoriasis <sup>(6)</sup>. En 1993 se reportó un caso similar en donde un paciente con diagnóstico de psoriasis y enfermedad hemorroidal, ingirió un medicamento naturista a base de cáscara sagrada, refiriendo un control adecuado de la psoriasis, teniendo como único inconveniente, el aumento en el número de evacuaciones <sup>(21)</sup>. Estos casos nos proporcionan otra línea de investigación para determinar el efecto de los derivados del antraoide, en este caso la antralina tópica y su repercusión a nivel de la mucosa colónica. Finalmente podemos concluir, que discutir sobre melanosis coli, implica entablar numerosos cuestionamientos iniciando por la utilización correcta de su definición, hasta el tratar de establecer argumentos sólidos para su asociación etiológica y su relación con neoplasias.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **XIX. CONCLUSIONES.**

1. La melanosis coli es una enfermedad poco común, con una frecuencia de 0.06%.
2. La fisiopatología de la melanosis coli y su relación con la ingesta de laxantes derivados del antranoide no esta determinada.
3. Es más común en el sexo femenino con una relación de 7:1 sobre el sexo masculino.
4. El estreñimiento se asoció en un 100% con esta enfermedad.
5. El uso de laxantes se encontró en 75% de los casos, similar a otras series reportadas.
6. Se requieren de otros estudios cuyo diseño permita determinar una incidencia real al buscar, de forma intencionada, melanosis coli microscópica.
7. Existen datos que sugiere una actividad sistémica de los derivados del antranoide, en especial de la antralina tópica que puede generar melanosis coli. Motivo para estudiar dicha relación.

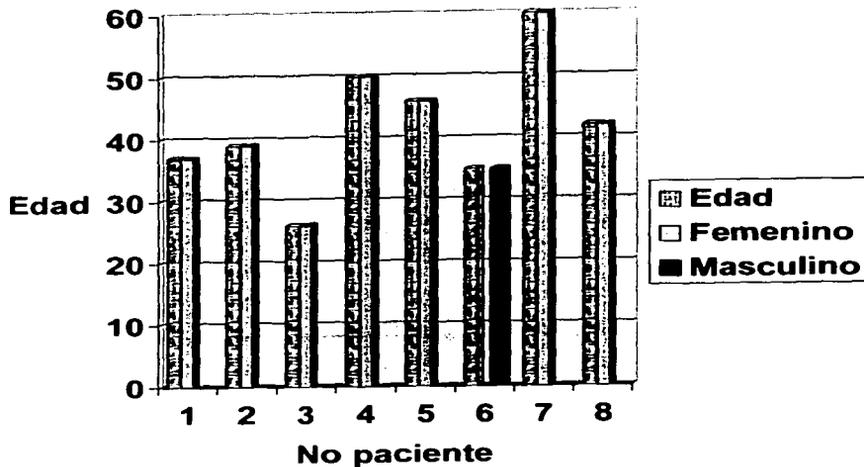
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## XXI. GRÁFICOS Y TABLAS.

Gráfico 1

## EDAD Y SEXO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla I.**  
**Edad y sexo**

<b>paciente</b>	<b>edad</b>	<b>sexo</b>
<b>1</b>	<b>37</b>	<b>femenino</b>
<b>2</b>	<b>39</b>	<b>femenino</b>
<b>3</b>	<b>26</b>	<b>femenino</b>
<b>4</b>	<b>50</b>	<b>femenino</b>
<b>5</b>	<b>46</b>	<b>femenino</b>
<b>6</b>	<b>35</b>	<b>masculino</b>
<b>7</b>	<b>60</b>	<b>femenino</b>
<b>8</b>	<b>42</b>	<b>femenino</b>
	<b>41.875</b>	<b>7:1</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2.

## Estreñimiento crónico asociado

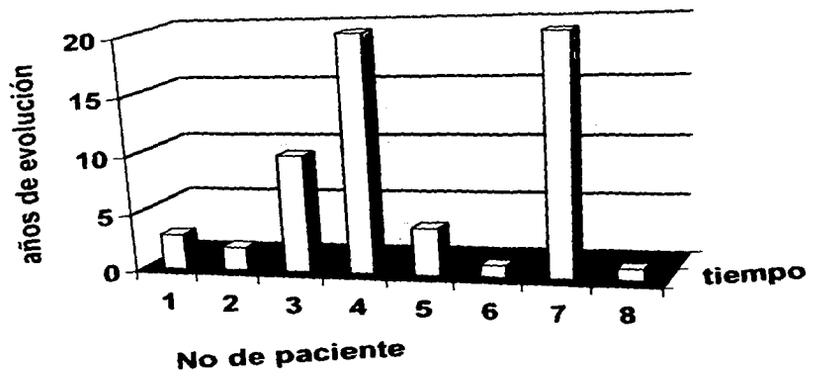
PACIENTE	ESTREÑIMIENTO	TIEMPO DE EVOLUCION
1	si	3 años
2	si	2 años
3	si	10 años
4	si	20 años
5	si	4 años
6	si	1 año
7	si	20 años
8	si	1 año

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

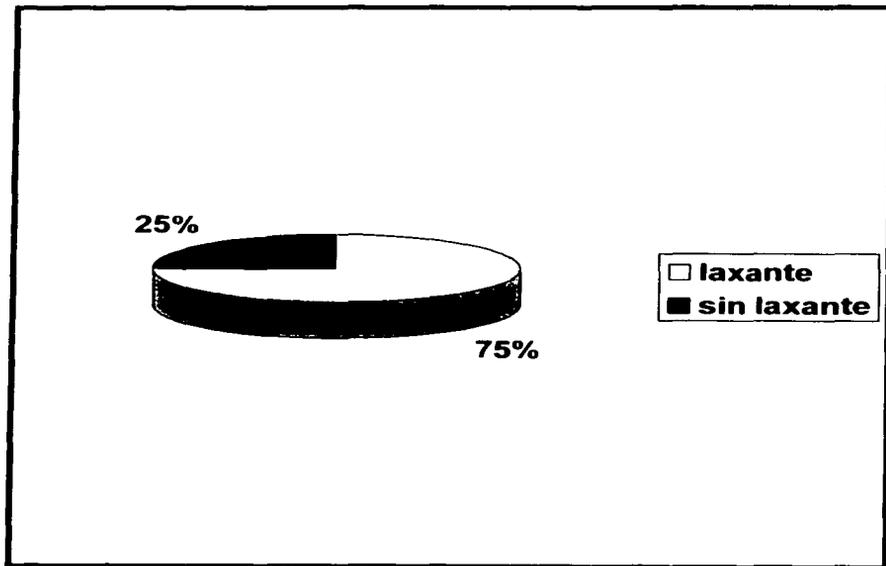
Grafico 2.

# Estreñimiento crónico



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Gráfico 3.**  
**Pacientes que ingieren laxantes.**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3.

## Tipo de laxante.

Tipo de laxante	Porcentaje %
Senósidos	25%
Naturistas	25%
No especificado	25%
Negado	25%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Gráfico4.**  
**Motivo de consulta.**



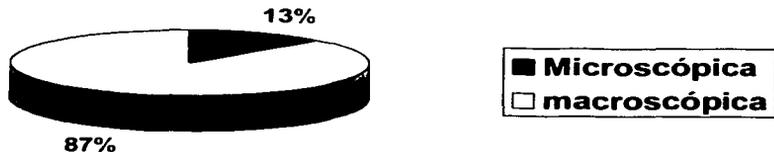
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 5.  
Diagnóstico.

<b>Paciente</b>	<b>Tipo de exploración</b>	<b>biopsia</b>
<b>1</b>	<b>Rectosigmoidoscopia</b>	<b>Si</b>
<b>2</b>	<b>Rectosigmoidoscopia</b>	<b>si</b>
<b>3</b>	<b>Rectosigmoidoscopia</b>	<b>si</b>
<b>4</b>	<b>Rectosigmoidoscopia</b>	<b>si</b>
<b>5</b>	<b>Rectosigmoidoscopia</b>	<b>si</b>
<b>6</b>	<b>Colonoscopia</b>	<b>si</b>
<b>7</b>	<b>Rectosigmoidoscopia</b>	<b>si</b>
<b>8</b>	<b>rectosigmoidoscopia</b>	<b>si</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Gráfico 5.**  
**Tipo de presentación.**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**XXII. BIBLIOGRAFIA.**

1. Gordon P H, Nivatvongs S. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. Edit Quality medical publishing Inc, 2ª ED, St Louis Missouri 1999 pp. 42.
2. Müller S A. Adverse effects of laxatives: Fact and fiction. Pharmacology 1993;47 (suppl) :138-145.
3. Kosela E, Kulju T, Collan. Prevalence, distribution and histologic features in 200 consecutive autopsies at Kuopio University Central Hospital. Dis Colon Rectum 1989;32:235-239.
4. Gadially F N, Walley V M. Melanoses of the gastrointestinal tract. Histopathology 1994;25:197-207.
5. Lestina L S. An unusual case of melanosis coli. Gastrointestinal endoscopy 2001; 54.
6. Mengs U, Rudolph R I. Light and electron microscopic changes in the colon of the guinea pig after treatment with anthranoid and non-anthranoid laxatives. Pharmacology 1993;47 (suppl): 172-177.
7. Byers R J et al. Melanosis coli is associated with an increase in colonic epithelial apoptosis and not with laxative use. Histopathology 1997;30:160-164.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

8. Goligher J . Cirugía del ano recto y colon. Edit masson , 2ª ED .Barcelona 1988 pp1136.
9. Badiali D, et al. Melanosis of the rectum in patients with chronic constipation. Dis Colon and Rectum 1996;28:241-245.
- 10.Franz G The senna drug an its chemistry. Pharmacology 1993;47 (suppl) : 2-6.
- 11.De Witte P.Metabolism and pharmacokinetics of anthranoids. Pharmacology 1993; 47(suppl): 86-97.
- 12.Geboes K, et al. Effects of contact laxatives on intestinal and colonic epithelial cell proliferation. Pharmacology 1993; 47 ( suppl): 187-195.
- 13.Tikkanen I, Matsushima T, Natori S. Mutagenicity of anthraquinones in the salmonella preincubation test. Mutation research 1983; 116:297-304.
- 14.Westendorf J. et al. Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinonas. Mutation research 1990; 240:1-12
- 15.Heidemann A, Miltenburger H G, mengs U. the genotoxicity status of sena. Pharmacology 1993; 47 (suppl): 178-186.
- 16.Snnenberg A, Müller A. Constipation and cathartics as risk factors of colorectal cancer: A meta análisis. Pharmacology 1993; 47:224-233.
- 17.Bharucha A e,Phillips S F, Show transit constipation. Gastroenterol Clin north Am 2001;30:95.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

18. Wald A. Advances in gastroenterology. Constipation. Medical clinics of North Am 2000;84:
19. Nusko G et al. Retrospective study on laxative use and melanosis coli as risk factors for colorectal neoplasia. Pharmacology 1993;47 (suppl) : 234-241.
20. Nusko G, et al Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study. Gut 2000;46:651-655
21. Bertram P D, melanosis coli: a consequence of "alternative therapy" for psoriasis. Am j. Gastroenterol 1993; 88:971..

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN